Aus der Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing:

Vorstand: Professor Dr. Heuck

(Referent: Dozent Dr. Vonkennel)

Erfahrungen mit Solvarsin.

Ein Beitrag zur Therapie der Neurolues mit 5-wertigen Arsenpräparaten.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fritz Ebert

aus Nürnberg.

Druck: Hans Zeder, Nürnberg

1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I.

Durch die Einführung der Fiebertherapie in die Syphilisbehandlung, besonders der Malaria durch Wagner v. Jauregg, gelang es auch die einer chemotherapeutischen Behandlung kaum zugängliche Neurolues in vielen Fällen günstig zu beeinflussen. Die Methode ist seither die beherrschende bei der Therapie der Nervensyphilis geworden, wenigstens im deutschen Sprachgebiet.

Daneben wurden besonders von amerikanischen und französischen Forschern immer wieder Versuche gemacht, auch mit chemotherapeutischen Mitteln einen Einfluß auf die Neurolues zu gewinnen. Die 3-wertigen Arsenpräparate, wie das Salvarsan, haben sich als ungeeignet erwiesen. Aber bei den Derivaten des Atoxyls, das Arsen in 5-wertiger Form enthält, hatten schon 1907 Ehrlich und Mitarbeiter eine Wirkung auf die Lues des Zentralnervensystems festgestellt; doch zeigten diese Präparate eine ausgesprochene Neurotropie und es gelang damals nicht, sie so zu entgiften, daß sie für die Therapie hätten empfohlen werden können. 1919 wurde nun am Rockefeller-Institut, New-York, von Jakobs und Heidelberger das Mononatriumsalz des p-Arsinsäureglyzamids dargestellt, das unter dem Namen Tryparsamide bekannt ist. Lorenz, Loevenhart, Blackwenn und Hodges kamen bei der klinischen Prüfung zu dem Ergebnis, daß das Mittel gerade bei der Neurolues eine hohe Wirksamkeit hat, während es bei der seropositiven Lues I, II und III dem Salvarsan unterlegen ist. Seither erschien eine Unzahl von Berichten, die dieses Resultat bestätigen und daneben die relative Ungiftigkeit des Mittels betonen.

In Frankreich wurden 1921 am Institut Pasteur von Fourneau mit Herrn und Frau Trefouel unabhängig von den amerikanischen Forschern, Versuche mit 3-Acetamino- 4-oxyphenyl 1-arsinsäure, dem späteren **Stovarsol**, angestellt. Diese Verbindung hatte schon Ehrlich geprüft und damals als zu giftig wieder verlassen. Doch erwies sich das Mittel als weit weniger gefährlich und konnte sich in Deutschland unter dem Namen **Spirocid**, in Belgien als Goyl Eingang in die Therapie verschaffen. Es hat nach Oppenheim[1]), Dattner[2]) u. a. eine beachtliche Wirkung auf die spätlatente Lues, Tabes, die initiale Paralyse, mit der den meisten Phenylarsinsäuren zukommenden Eigentümlichkeit, daß sie peroral gegeben einen besseren Index aufweisen als parenteral.

Neben diesen bekanntesten und meist angewandten Mitteln kam noch eine große Reihe anderer 5-wertiger Arsenpräparate auf den Markt, die sowohl chemisch als nach ihrer Wirkung eine nahe Ver-

wandtschaft miteinander haben. Erwähnt sei das Arsacetin, Hectine, Orsanine, Treparsan, Acetylarsan, Arsaminol.

Die guten Erfahrungen mit diesen Präparaten lenkten in Deutschland immer mehr die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit einer chemotherapeutischen Beeinflussung der Lues. Da das Spirocid wegen seiner Schwerlöslichkeit nur in Tablettenform angewandt wird, und auch sein Natriumsalz nicht allen Anforderungen gewachsen ist, gab die J. G. Farbenindustrie 1934 unter dem Namen **Solvarsin** ein gelöstes, injizierbares 5-wertiges Arsenpräparat zur klinischen Erprobung heraus, über dessen therapeutischen Wert Näheres berichtet werden soll. Günstige Erfahrungen mit dem Medikament wurden von Dattner[3]) aus Wien bereits 1935 veröffentlicht.

II.

In Bezug auf die Pharmakologie, Wirkungsweise und Toxikologie liegen die Verhältnisse bei allen 5-wertigen Arsenpräparaten ganz ähnlich.([4]).

Da die Aufnahme des Solvarsins in den Organismus parenteral erfolgt, kommt eine sofortige Veränderung des Moleküls bei der Zuführung nicht in Frage. Im Organismus wird für gewöhnlich nur ein ganz geringer Teil des zugeführten Medikamentes aufgespalten. Zum allergrößten Teil wird das Mittel im wesentlichen unverändert und zwar sehr rasch, durch die Nieren und den Darm wieder ausgeschieden. Nach A. G. Young und Mühlberger erfolgt die Ausscheidung jedoch gelegentlich nicht so prompt. Es kommt dann bei mehrfacher Zufuhr zu richtiger Kumulation, zu Speicherung in den inneren Organen, die sich dann sehr wohl durch toxische Erscheinungen bemerkbar machen kann. ([4]).

Was die Wirkung im luischen Organismus betrifft, so sind wir von einer Klärung der Frage noch weit ab. Noch immer stehen sich die beiden Auffassungen von Uhlenhut einerseits und Ehrlich andererseits unversöhnt gegenüber. Uhlenhut nahm eine spezifische, katalytische Wirkung auf die Abwehrkräfte des Körpers an; denn weder das Atoxyl noch, wie sich später herausstellte, ein anderes dieser Präparate, hat in vitro eine Wirkung auf die Spirochaeten.

Ehrlich hingegen vertrat die Ansicht, daß das Molekül doch eine chemische Modifikation, allerdings unter Beibehaltung seines Charakters als aromatische Verbindung, erfahre. Durch dieses Umwandlungsprodukt würden die Erreger direkt beeinflußt und z. T. getötet. Die Endotoxine der zerfallenen Spirochaeten bewirkten ihrerseits wieder eine aktive Immunisierung des Organismus. Es gelang ihm und Bertheim auch diese Ansicht durch experimentelle Untersuchungen zu stützen.

Noch mehr Unklarheit besteht hinsichtlich der Wirkungsweise der 5-wertigen Arsenpräparate auf die Neurolues. Eine Beeinflussung vom Liquor aus ist nicht denkbar, da nach Paulian[5]), Vonkennel

und Kimmig[6] [7]) die Blutliquorschranke sowohl unter physiologischen Bedingungen als auch in den meisten Fällen von Lues des Z.N.S. für Arsen nicht durchgängig ist. Nur bei stärkeren meningitischen Prozessen konnten letztere nach Verabreichung von Solvarsin Arsen im Liquor nachweisen.

Loevenhart und Stratmann-Thomas stellen sich die Wirkungsweise der 5-wertigen Arsenpräparate bei Neurolues so vor, „daß die Reaktionsweise des Gewebes gegenüber den Spirochaeten modifiziert werde und es dadurch etwa wie bei Gummen durch Jod zu einer Resorption des entzündlichen Exsudats und damit zu einer besseren Durchblutung komme.“. Der klinische Erfolg hängt dann davon ab, wieviel von dem Gehirn-Rückenmarksparenchym zerstört oder nur von einer reparablen Schädigung betroffen ist [4]).

Die Schäden, die nach der Verabreichung von 5-wertigen Arsenpräparaten auftreten können, sind mannigfaltig und unberechenbar. Immer wieder wird an erster Stelle die toxische Wirkung auf den **N. opticus** genannt. Es kann nur zu leichten subjektiven Erscheinungen, wie Schmerzen in den Augen, Flimmern, Nebelsehen kommen; manchmal treten aber auch schwere Ambliopien mit Einengung des Gesichtsfeldes [8]) und späterer Abblassung der Papille auf; ja, dauernde Erblindung kann die Folge sein. Salgo[8]) berichtet über zwei derartige Fälle. Prüfung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes, Augenhintergrunduntersuchung, Absetzen des Medikamentes bei den geringsten Anzeichen wird von allen Seiten dringend gefordert. Ferner kommt es manchmal zu Erscheinungen von seiten der **Haut.** Von leichten Exanthemen bis zu den schwersten Toxikodermien sind alle Uebergänge beobachtet worden (Gougerot und Boudin)[10]). Fast immer findet man dabei ein oft recht bedeutendes Ansteigen der eosinophilen Zellen im Blutbild. Wenn dies auch keineswegs immer den Hauterscheinungen parallel zu gehen braucht, so kann doch ein Ansteigen der Eosinophilen zu höheren Werten ein Warnungszeichen sein. Seltener kommt es zu **Nieren- und Leberschädigung,** bei der es sich nach Soriano[9]) um eine direkte toxische Einwirkung handelt. Daß vor und während der Behandlung mit 5-wertigen Arsenpräparaten Zuckerprophylaxe und Zuckertherapie (Dextropur) getrieben wird, ist für uns eine selbstverständliche Forderung, wie bei jeder Chemotherapie. Als geringere Nebenwirkungen werden von Dattner[3]) angeführt: Kopfschmerzen, Brechreiz, leichte Verwirrtheitszustände. Auch stärkeres Auftreten von lancinierenden Schmerzen bei Tabes wurde beobachtet.

Diese Schädigungen mahnen zur Vorsicht. Doch können sie bei genügend genauer Beobachtung z. T. wenigstens vermieden werden.

III.

Im folgenden sollen die Erfahrungen mit dem neuen 5-wertigen Arsenpräparat der I. G. Farben, dem Solvarsin, an der Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing mitgeteilt

werden. Es handelt sich um p-oxyacetylaminophenylarsinsaures Aethanolamin. Die Fabrik empfiehlt das Mittel zweimal 3,0—5,0 ccm wöchentlich bis zur Gesamtdosis von 60,0 ccm tief i. m. oder s. c. zu injizieren.

Die Indikation zur Solvarsin-Behandlung wurde gestellt bei allen Fällen von Neurolues mit positivem Liquorbefund. Als Vorbedingung wurde gefordert: Guter Allgemeinzustand, besonders gut funktionierender Kreislauf, normale Nierenfunktion, normaler Ausfall der Galaktosebelastung der Leber. Um Schäden möglichst zu vermeiden, wurde während der Behandlung besonders auf Sensationen von seiten der Augen geachtet. Das Blutbild und der Harn wurden fortlaufend kontrolliert. Auch die Senkungsreaktion wurde in bestimmten Abständen regelmäßig angestellt. Am Ende jeder Behandlung folgte die Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion.

Bei der Beurteilung des Erfolges hielten wir uns in erster Linie an den Ausfall des Liquorbefundes, gerade weil bei dem Material einer Hautklinik es sich meist um eine „nur" liquorpositive Neurolues handelt und klinische Erscheinungen noch nicht registrierbar sind. Erfahrungsgemäß ist auch der Liquorbefund der beste Indikator: Denn selbst bei guten klinischen Remissionen mit bleibendem positivem Liquor muß man mit Rückfällen rechnen (Dattner).[3]) Es wurde auch schon Verschlechterung des Liquorsyndroms beobachtet trotz vorübergehender klinischer Besserung. In der Regel pflegen Liquor- und klinische Erscheinungen gemeinsam zurückzugehen (Demme)[12]).

Unter den Reaktionen, die zu einer vollständigen Liquoruntersuchung gehören, sind die wichtigsten die Eiweißreaktionen und die Zellzahl. Bei uns wurde mit dem in allen Fällen durch Zisternenpunktion entnommenen Liquor festgestellt: Zellzahl, Nonne Phase I, Pandy, Sublimat R. Wa. R. und Sachs Georgi in verschiedenen Verdünnungen, Goldsol- und Mastixkurve.

Während Dattner bei seiner ersten klinischen Prüfung des Heilwertes des Solvarsins, „um die Reinheit des Versuches zu wahren", von jeder Kombination mit anderen Medikamenten und Heilverfahren absah, wurde bei uns nach einigen eigenen günstigen Erfahrungen mit Solvarsin die Malariabehandlung als Ergänzung zur Chemotherapie herangezogen. Wir stützten uns dabei besonders auf die Mitteilung Roger's, nach der die mit Fieber kombinierte Chemotherapie mit 5-wertigen Arsenpräparaten die besten Erfolge zeigt. Dadurch wird wohl die Beurteilung des Heileffektes des Solvarsins unklarer, zumal bekannt ist, daß sich die Wirkung einer überstandenen Malariabehandlung auf den Liquor noch über einen größeren Zeitraum nach Abschluß der Kur erstreckt. Aber die Fälle ohne Malaria und die, bei denen die Fieberbehandlung Jahre zurücklag und die nun mit Solvarsin allein weiterbehandelt wurden, lassen wohl eine Abschätzung des Erfolges der Chemotherapie zu.

Es sollen nun zunächst einige einzelne Krankengeschichten mitgeteilt werden, um den „normalen" Verlauf der Therapie zu zeigen.

Dann folgt ein zusammenfassender Ueberblick über das Gesamtergebnis. Zuletzt soll über die während der Behandlung aufgetretenen Komplikationen berichtet werden.

I. Krankengeschichte: Diagnose: Lues congenita, Lues latens des Z.N.S.

Patient F. J. 28 Jahre. Nie ernstlich krank. Vater und Mutter hatten nach Berichten des Hausarztes beide Lues III. Bei beiden war die Wa.R. +++. Nach dem Tode der Eltern wurde bei Patient zufällig eine dreifach positive Wa.R. festgestellt. Inf. ven. neg. Auch habe der Kranke nie ein Geschwür oder einen Ausschlag gehabt.

Befund: Kräftiger, frisch aussehender junger Mann, keine Lueszeichen. Reflexe sämtlich gut auslösbar. Keine Sensibilitätsstörung.

Bei dem Kranken wurde zunächst eine kombinierte Neosalvarsan-Bismogenolkur durchgeführt. Die Wa.R. blieb unbeeinflußt. Die im Februar 1937 durchgeführte Occipitalpunktion ergab einen positiven Liquorbefund: Mäßige Zellvermehrung (54/3), schwachpositive Globulinreaktionen, leichte Kolloidzakken. Wa. R. im Liquor 1/1 ++, bei stärkeren Verdünnungen ø.

Wir hielten einen Versuch mit Solvarsin für angezeigt. Der Kranke erhielt insgesamt 70,0 ccm in Einzelgaben von 5,00 ccm 2 mal wöchentlich intramuskulär. Das Mittel wurde ausgezeichnet vertragen. Das Ergebnis der im April 1937 vorgenommenen Liquoruntersuchung war: Rückgang der Zellzahl bis zur oberen Grenze der Norm, Schwinden der Globulinreaktionen, normale Kolloidkurven, die Wa.R. war auch in den hohen Konzentrationen ø. Nicht beeinflußt war die Wa.R. im Serum, trotz Injektion von 16,0 Mercolloid, einer kolloidalen Quecksilberlösung.

Das Ergebnis der Liquoruntersuchung ist der Uebersicht halber in Tabelle I zusammengestellt.

Ergebnis: Es handelt sich bei dem 28jährigen Kranken um eine Lues congenita, die als Lues latens mit positivem Liquorbefund zur Behandlung kam. Durch eine Injektionskur mit 70,0 Solvarsin gingen die Erscheinungen von seiten des Liquors völlig zur Norm zurück. Unverändert blieb die Wa.R. im Serum. Das Medikament wurde ausgezeichnet vertragen.

Tabelle I.

Herbst 1936: Wa.R. im Serum +++

19. XI. 36—12. II. 37 8,25 Neosalvarsan + 25,0 Bismogenol.

	Wa.R. Liqu.	N.P.S.	Normomastix	Goldsol	Zellen
12. 2. 37:	1/1 ++ S G 1/1 ++	+++	II IV V IV III	01—210	54/3 FR

16. II.—18. IV. 37 70,0 Solvarsin 16,0 Mercolloid.

19. 4. 37:	ø	ø ø ø	I II I ——	010 — —	9/3 FR

Wa.R. und Nebenreaktionen im Serum ++++ (unverändert).

Erklärung der Notierung des Liquorbefundes unter Tabelle 5.

II. Krankengeschichte: Diagnose: Lues congenita, progressive Paralyse.

Patient H. J. 38 Jahre. Vater starb in einer Nervenheilanstalt an progr. Paralyse. Mutter lebt, ist ebenfalls syphilitisch. Schwester an progressiver Paralyse gestorben. Als Kleinkind habe der Kranke keine syphilitischen Anzeichen gehabt. Mit 11 Jahren zeigte sich ein „Ausschlag" am Mund, der vom Arzt als luisch erkannt und mit einer Hg-Schmierkur behandelt wurde. Die Wa.R. sei damals stark positiv gewesen. Mit 16 Jahren erhielt Patient angeblich eine einmalige große Menge Salvarsan i. v. verabreicht. Seither sei das Blut negativ geblieben. Eine vier Jahre später, 1919, angestellte Liquoruntersuchung habe ein negatives Ergebnis gehabt. Bis 1934 habe der Kranke sich gesund gefühlt, dann merkte er und seine Umgebung Verschlechterung der Sprache, Silbenstolpern, Nachlassen seines Gedächtnisses. Auch habe er damals sehr viel Geld ausgegeben, ferner habe sich Schlaflosigkeit eingestellt, Schreiben und Rechnen konnte er nur mehr sehr schlecht.

Die neurologische Untersuchung ergab folgenden Befund:

Linke Pupille etwas größer als rechte. Reagiert träge auf Licht, gut auf Konvergenz. Achilles-SR. und Patellar-SR. nicht auslösbar. Kein Babinski. Sensibilität und Tiefensensibilität erhalten. Die Untersuchung von Blut und Rükkenmarksflüssigkeit ergab damals: Wa.R. im Serum negativ, stark positiver Liquorbefund: Zellvermehrung über 100/3 FR, positive Globulinreaktionen „Paralysekurven". Die Wa.R. im Liquor war stark positiv. Deshalb wurde im Oktober und November 1934 eine Malariabehandlung mit 9 Anfällen durchgeführt. Anschließend wurden bis November 1935 3 vollständige Salvarsankuren mitgemacht Die Liquorkontrolle im September 1935 ergab eine Besserung des Befundes: 78/3 Zellen, nur schwach-positive Globulinreaktionen, weniger tiefe Kolloidzacken. Die Wa.R. im Liquor war 4 fach pos. bei 1/1, ++ bei 1/10.

Bald darauf trat subjektive Verschlechterung ein. Im September 1935 bis März 1936 **erstmals Behandlung mit Solvarsin.** Die Kur wurde wie alle folgenden ambulant durchgeführt. Es wurde eine Gesamtdosis von 60,0 ccm in wöchentlichen Gaben von 5,0 i. m. verabreicht. Die Behandlung „tat dem Kranken ausgezeichnet". Sprechen und Rechnen besserte sich, auch das Allgemeinbefinden wurde besser.

Im April 1936 Liquorkontrolle. Ergebnis: 1/3 Zellen, ganz geringe Globulinwerte, weitere Verkleinerung der Kolloidzapfen. Wa.R. in der Verdünnung von 1/5 noch einfach positiv, 1/1 ++++

Von Juli bis September 1936 **2. Solvarsinkur** mit einer Gesamtdosis von 50,0 ccm, die ebenfalls ausgezeichnet vertragen wurde. Die anschließende Kontrolle des Liquors zeigte leichten Zellanstieg auf 28/3 und leichte Globulinvermehrung gegenüber dem vorhergehenden Resultat. Die Kolloidkurven hatten sich weiter in die linke Ecke geschoben. Die Wa.R. im Liquor war in allen Konzentrationen ø.

Im Oktober 1936 folgte eine Behandlung mit insgesamt 100 Tabl. Merjodin, einem organischen Hg-Jodpräparat. Die nächste Zeit brachte wieder eine leichte subjektive Verschlechterung. Deshalb wurde im November 1936 bis Februar 1937 die **dritte Solvarsinkur** durchgeführt mit einer Gesamtdosis von 85,0 ccm mit dem Ergebnis, daß der Liquor im Februar eine bedeutende Besserung zeigte, die von einer Sanierung nicht weit entfernt ist. Bei 14/3 Zellen war nur noch eine ganz geringe Globulinvermehrung vorhanden. Die Wa.R. — und Nebenreaktionen waren in allen Verdünnungen ø. Auch das klinische Ergebnis war sehr zufriedenstellend. Es wurde nun, um eine völlige Stabilisierung des Prozesses zu erreichen, eine Behandlung mit Dextrarsin angeschlossen, ebenfalls einem 5-wertigen Arsenpräparat der I. G. Das Ergebnis liegt zur Zeit noch nicht vor. Das subjektive Befinden ist sehr gut.

Um einen besseren Ueberblick zu geben, seien die Liquorbefunde wieder in Tabellenform zusammengestellt.

Tabelle II.

Wa.R. im Serum stets ø.

	WaR Liqu.	N. P. S.	Normomastix	Goldsol	Zellen
1934	1/1 ++++ 1/10 ++ Sachs 1/1 ++++ 1/10 ++	+++	II XII XII XII IX VII IV I	55543—210	über 100/3
Okt.-Nov. 34 Malaria (9 Anfälle) anschließ. 3 Salvarsan-Kuren.					
26.9.34	1/1 ++++ 1/10 ++ Sachs 1/1 ++	± ± ±	VII VIII VI III I	11220	78/3
Dez. 35—März 36 1. Solvarsinkur (60,0 ccm).					
2.4.36	1/1 ++++ 1/5 +	ø ± ±	I IV VI IV II I	0—11—0	1/3
Juni—September 36 2. Solvarsinkur (50,0 ccm).					
29.9.36	ø	± ± ±	I ——	0—1—0	28/3
Okt. 36 100 Tabl. Merjodin.					
Nov. 36—Febr. 37 3. Solvarsinkur (85,0 ccm).					
23.2.37	ø	ø ± ±	I ——	0—	14/3

Ergebnis: Patient leidet auf Grund einer Lues congenita an progressiver Paralyse. Nach einer Malariabehandlung besserte sich der Befund bedeutend. Durch 3 in der folgenden Zeit durchgeführte Solvarsinkuren wurde eine fast vollständige Remission erreicht. Daß das Ergebnis allein die Folge einer nachklingenden Malariawirkung ist, ist nicht anzunehmen; denn zwei Jahre nach der Malariabehandlung

war eine leichte Verschlechterung des Liquorsyndroms eingetreten. Erst durch die 3. Solvarsinkur wurde ein fast völlig normaler Liquorbefund erzielt. Ferner fühlte sich der Kranke nach einer Solvarsinbehandlung immer wesentlich gebessert, während in den Pausen eine leichte Verschlechterung eintrat.

III. Krankengeschichte:
Diagnose: Lues des Z.N.S., Tabes dorsalis.

Patient K. F. 40 Jahre, Friseur, Familienanamnese ohne Belang.

Im Januar 1935 Blutungen an den Augen. Schwindelgefühl und Kopfschmerzen. Seit Ende Januar bestehe Pelzigsein und Unsicherheit in der rechten Hand. Ausstrahlende Schmerzen in beiden Beinen. Seit 1922 ist der Kranke verheiratet. Die Frau hat Paralyse. Von einer Infektion weiß er nichts. Nie habe er einen Ausschlag gehabt.

Befund: Magerer, mittelgroßer Mann, in verhältnismäßig gutem Allgemeinzustand. Z.N.S.: Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz. Sehnenreflexe sämtlich lebhaft. Bauchdeckenreflex vorhanden. Geringe Ataxie beim Kniehakenversuch. Romberg +.

Sensibilität: Hyperästhesie an den Fußsohlen und am Rücken. Geringe Hyperästhesie an beiden Vorderarmen. Schwere Kältehyperästhesie am Rücken. Die Wa.R. im Serum war stark +. Der Liquor zeigte Zacken in der Lueszone, leichte Zellvermehrung (19/3), Globulinvermehrung bei negativer Wa.R.

Es wurde zunächst eine antiluische Behandlung mit 4 Injektionen Salvarsan und 12 Injektionen Bismogenol begonnen, während der die Beschwerden, vor allem das Pelzigsein der Hände, so zunahm, daß der Kranke seinen Beruf als Friseur nicht mehr ausüben konnte.

Von August bis Oktober 1935 wurde dem Patienten ein Goldpräparat (Au 365) verabreicht, anschließend bekam er 25,0 Bismogenol i. m.

Im März 1936 wurde wieder eine Liquoruntersuchung angestellt, die geringere Globulinvermehrung, etwas kleinere Kolloidkurven und neg. Wa.R. aufwies. Die Zellzahl war jedoch auf 18/3 FR geblieben. Im Serum war die Reaktion +++ (Wa.R.). Die Nebenreaktionen ++ — ++++. Der Befund mußte im Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungen als Beteiligung des Z.N.S., im Sinne einer Tabes angesehen werden.

Es wurde nun eine **Solvarsinkur** mit einer Gesamtdosis von 60,0 ccm durchgeführt, nach der sich die Zellzahl auf 12/3 senkte.

Von September 1936 bis Januar 1937 **2. Salvarsinkur,** mit dem Ergebnis, daß nach ihrem Abschluß bei der Liquoruntersuchung ein normales Ergebnis gewonnen war.

Das Solvarsin wurde im Gegensatz zum Salvarsan gut vertragen. Das Allgemeinbefinden besserte sich, die Paraesthesien gingen zwar zurück, doch kann Patient seinem Beruf nicht mehr nachgehen.

Tabelle III.

	Wa.R.	N. P. S.	Normomastix	Goldsol	Zellen	Wa.R. Serum
12. 8. 35	1/1 Sa 1/1	+ + ⌀	I VI IV II I	0112110	19/3	+ + + +
Aug.—Okt. 35 Au 365						
Nov.—Dez. 35 25,0 Bismogenol						
14. 3. 36	⌀	⌀ ± ⌀	I II III — II I	011110	18/3	+ + +
März-Mai 36 60,0 Solvarsin						
26. 5. 36	⌀	⌀ ⌀ ⌀	I III II I	0110	12/3	+ +
4. 9. 36	⌀	⌀ + ⌀	I V IV III I	0—1110	9/3	+ +
Sept. 36—Jan. 37 60,0 Solvarsin						
9. 6. 37	⌀	⌀ ⌀ ⌀	I ———	0 —	4/3	+

Ergebnis: Es handelt sich bei dem Kranken um eine beginnende Tabes. Die Infektion liegt wahrscheinlich 15 Jahre zurück. Durch 2 Solvarsinkuren mit 60,0 ccm wurde eine völlige Sanierung des Liquors erreicht, auch subjektiv trat eine Besserung ein. Gleichzeitig ist eine deutliche Beeinflussung der Wa.R. im Serum zu beobachten. Die Verträglichkeit des Medikaments war ausgezeichnet.

Die 3 mitgeteilten Fälle zeigen deutlich, daß die Lues des Z.N.S. in ihren durch die Behandlungsmethoden der Frühlues nicht beeinflußbaren Erscheinungsformen als Lues des Z.N.S. der Spätlatenz, als progressive Paralyse oder als Tabes dorsalis durch Behandlung mit Solvarsin beeinflußt werden kann. Bei Fall 1 genügte eine einzige Solvarsinkur, um die Sanierung des Liquors herbeizuführen. Bei Fall 2 und 3 waren 2—3 Kuren mit je 60,0—80,0 ccm Solvarsin nötig, um den gleichen Erfolg zu erzielen. Dabei war eine ziemlich kontinuierliche Besserung des Liquorbefundes im Laufe der Behandlung zu beobachten. Dattner spricht hier von „Uebergangsbefunden", die während der Behandlung mit 5-wertigen Arsenpräparaten häufig gesehen werden, bevor es zur völligen Sanierung kommt. Diese Feststellung ist bei der Betrachtung des Gesamtergebnisses zu berücksichtigen.

Insgesamt wurden 38 Kranke an unserer Anstalt mit Solvarsin behandelt und zwar handelt es sich um 17 Fälle von Lues des Z.N.S., z. T. latente Lues, um 9 Fälle von progr. Paralyse und 11 Fälle von Tabes. Davon hatten 20 entweder vorher eine Malaria mitgemacht oder die Malaria wurde mit der ersten Solvarsinkur kombiniert.

Bis auf einen Patienten trat, soweit klinische Erscheinungen vorhanden waren, bei allen eine z. T. beträchtliche klinische Besserung ein. Der Grad der klinischen Remissionen ist selbstverständlich davon abhängig, wieweit eine reversible Schädigung oder aber eine dauernde Zerstörung der Zellen durch den Prozeß eingetreten ist. Im letzteren Fall kann mit einem Rückgang der klinischen Erscheinungen nicht gerechnet werden.

Bei 9 Patienten konnte eine Liquorkontrolle aus äußeren Gründen nicht durchgeführt werden. Ein Kranker starb während der Malaria im Anfall. Es bleiben also für die genauere Beurteilung 28 Fälle.

In einem einzigen Falle von Tabes (Nr. 28 der Tabelle 5), der mit 18 Injektionen von Präparat 3453 (entspricht etwa 55,0 Solvarsin) behandelt wurde, und bei dem deutliche Besserung der Ataxie und der lancinierenden Schmerzen beobachtet wurde, zeigte die nach einem Jahr vorgenommene Liquorkontrolle leichte Zell- und Globulinvermehrung gegenüber der Untersuchung vor der Behandlung, bei geringer Hebung der Kolloidkurven.

Alle übrigen Fälle, gleich ob mit oder ohne Fieberbehandlung, wiesen schon nach den ersten Kontrollen deutliche Zellverminderung auf. Demme und Dattner[3]) weisen darauf hin, daß dies das erste Zeichen einer Liquorbeeinflussung ist. Ein nachweisbarer Rückgang der Globulinwerte trat in 19 Fällen ein, eine mehr oder weniger bedeutende Hebung der Kolloidkurven in 26 Fällen. Eine ausgesprochene Verschlechterung des Liquorsyndroms wurde in keinem Falle beobachtet.

In den mit mehreren Kuren behandelten Fällen — es sind darunter 2 Fälle von Lues congenita und Paralyse mit sehr schweren Liquorbefunden — sahen wir stets, ähnlich wie in den oben ausgeführten Krankengeschichten, eine fortschreitende Besserung der Befunde, die als Uebergangsbefunde im Sinne Dattner's anzusehen sind.

Selbstverständlich reagierten bei weitem nicht alle Kranken gleich rasch und ausgiebig auf die Therapie.

Eine genauere Auskunft über den Grad des Behandlungserfolges gibt die folgende Tabelle 4. (Siehe diese.)

Von unseren 28 Fällen wurde der Liquor in 9 Fällen sehr gut, in 15 Fällen gut, in 3 Fällen schlecht und in 1 Fall nicht beeinflußt.

Die Wirkung auf die Wa.R. im Serum war inkonstant, eine Tatsache, die schon von mehreren Autoren bei der Behandlung mit 5-wertigen Arsenpräparaten beobachtet wurde; (was auch nach den praktischen Erfahrungen bei diesen Fällen von seropositiver Lues der Spätlatenz nicht anders zu erwarten war).

Tabelle IV.

Ergebnis bei dem Gesamtmaterial:

	Zahl	Klin. Ergebnis	Liquor				
			saniert	fast saniert	gut beeinflußt	beeinflußt	nicht beeinflußt
Gesamtzahl	28	1 Fall verschlechtert, sonst stets gut	5	4	15	3	1
davon: m. MA. vorbehandelt .	6		1	2	3	—	—
mit MA. kombiniert . .	14		1	2	9	2	—
nur mit Solvarsin behandelt	8		3	—	5	—	—

23 von den 28 Kranken waren mit Neo-Salvarsan, Wismut oder mit Gold vorbehandelt. Diese Vorbehandlung mußte unberücksichtigt bleiben, da damals keine Liquoruntersuchung angestellt war. Eine Einwirkung auf die Lues des Z.N.S. ist bei diesen Medikamenten auch nicht zu erwarten.

Auf die einzelnen Krankheitsbilder verteilt sich das Ergebnis folgendermaßen:

Diagnose	Zahl	Klin. Ergebnis	Liquor				
			saniert	fast saniert	gut beeinflußt	beeinflußt	nicht beeinflußt
Lues des Z. N. S.	14 (11)	1 Fall Lähmung, sonst gut	3 (1)	3 (3)	6 (5)	2 (2)	—
Tabes	6 (1)	stets gut	2 (1)	—	2	1	1
Progr. Paralyse	8 (8)	stets gut	—	1 (1)	7 (7)	—	—

Erklärung: Die in Klammern stehenden Zahlen geben die mit Malaria vor- oder kombiniert behandelten Fälle an. m. MA.= mit Malaria.

Unter „Liquor saniert" sind die Fälle zusammengefaßt, bei denen die Globulinreaktionen und die Wa.R. mit Nebenreaktionen im Liquor negativ sind, die eine Zellzahl von höchstens 9/3 FR nicht überschreiten und bei denen normale Kolloidkurven erreicht sind.

Die unter der Rubrik „fast saniert" stehenden Fälle zeigen noch eine Spur Eiweiß und Zellwerte an der oberen Grenze der Norm, oder etwas darüber. Die Wa.R. im Liquor ist negativ, die Kolloidkurven sind normal.

Mit „gut beeinflußt" werden die Fälle bezeichnet, die einen Rückgang der Zellen weit über die Hälfte des Ausgangswertes aufweisen, bei denen ferner Rückgang des Eiweißes und bedeutende Hebung der Kurven oder eines von beiden mit Rückgang der Wa.R. im Liquor erreicht wurde.

„Beeinflußt" heißen wir die Fälle, bei denen wir Zellrückgang und Hebung der Kurven beobachteten.

Ist dieses Ergebnis ein optimales?

Es ist klar, daß auch bei gleichmäßiger Dosierung und bei annähernd gleichem Liquorbefund die Ansprechbarkeit der einzelnen Fälle auf die Behandlung nicht in Parallele gesetzt werden kann. Das Alter der Erkrankung, soweit hierüber etwas ausgesagt werden kann, da ja Infektionstermin und Ansiedlung des Erregers im Z.N.S. in keinem berechenbaren oder bekannten Verhältnis zu stehen braucht, scheint manchmal eine Rolle zu spielen. Man darf wohl sagen, daß ältere Fälle mit ausgeprägtem Liquorbefund schwerer auf die Behandlung ansprechen als Fälle mit nur leichteren Erscheinungen von seiten des Liquors, sodaß man auch für die Lues des Z.N.S. das Prinzip der maximalen Frühbehandlung als das aussichtsreichste vertreten kann. Doch berichten amerikanische Forscher und Oppenheim und Dattner über gute Beeinflussung selbst malariaresistenter, alter Paralyse durch 5-wertige Arsenpräparate. Wir haben ein ähnliches Ergebnis zu verzeichnen. Auch beobachteten wir gute Remissionen bei Lues congenita, während manche Fälle von Lues des Z.N.S., bei denen die Infektion nur 2—3 Jahre zurücklag, weit weniger gebessert wurden.

Es müssen also andere Verhältnisse mit im Spiele sein. Uns scheint die allgemeine Immunitätslage und Reaktionsfähigkeit — ein allerdings unklarer und bis jetzt nur wenig kontrollierbarer Begriff — eine Bedeutung zu haben.

Wir glauben, daß in manchen unserer Fälle eine noch bessere Beeinflussung möglich ist. Die Liquorbefunde der als gut beeinflußt zu bezeichnenden Fälle sehen wir als Uebergangsbefunde an. Wie bei dem oben mitgeteilten Fall 2 und 3 besteht auch hier die Aussicht, durch wiederholte Solvarsinkuren eine weitere Besserung des Liquorsyndroms, unter Umständen sogar noch eine Sanierung zu erreichen. Besonders bei schwererem Liquorbefund ist auch eine umso intensivere Behandlung notwendig.

Zumal von den als schlecht beeinflußt zu bezeichnenden drei Fällen können wahrscheinlich 2 noch gebessert werden; denn es konnten hier aus äußeren Gründen nur 25,0 ccm bezw. 32,0 ccm Solvarsin verabreicht werden, während alle übrigen weit mehr erhielten. Der dritte Fall dieser Gruppe darf hier nicht mitgezählt werden, da das schlechte Resultat durch eine Komplikation zustande kam. In Be-

zug auf die Allgemeindosierung scheint uns selbst die von der I. G. Farben-Industrie geforderte Gesamtdosis von 60,0 Solvarsin zu niedrig zu sein. Mit Dattner befürworten wir eine Menge von 90,0—100,0 ccm für Männer und 80,0 für Frauen, da wir mit dieser Dosierung durchwegs ein besseres Resultat erzielten als mit kleineren Quantitäten. Aber auch bei der Behandlung der Neurolues mit 5-wertigen Arsenpräparaten stellt die Malaria eine so wichtige Kombinationstherapie dar, daß wir auf sie nicht verzichten möchten. Uns hat sich die „Einrahmung" der Fieberbehandlung bewährt in folgender Form:

Vorbehandlung mit 60,0 Solvarsin.

Malaria 9 Anfälle.

Nachbehandlung mit 30,0—40,0 Solvarsin.

In den Fällen, in denen nach jedem Abschnitt der Behandlung eine Liquorkontrolle durchgeführt wurde, war eine stetige Besserung der Befunde zu konstatieren.

In der Literatur wird immer wieder von **Komplikationen** berichtet, die während der Behandlung mit 5-wertigen Arsenpräparaten auftreten. Bei unseren 38 mit Solvarsin behandelten Kranken wurde das Medikament von 35 gut vertragen. Die Leber- und Nierenfunktion zeigte nach der Kur immer normale Werte. Die Senkungsreaktion nach Linzenmeier war manchmal während der Behandlung auf 120 Minuten beschleunigt, es traten aber nie alarmisierende Werte auf. Nach der Behandlung wurden bald wieder längere Zeiten abgelesen.

Eine Schädigung des N. opticus haben wir nicht beobachtet. Zwar klagten vier unserer Patienten über leichte Augenschmerzen, doch verloren sich diese so bald wieder, daß das Medikament nicht abgesetzt zu werden brauchte. Vorübergehendes Auftreten von stärkeren lancinierenden Schmerzen bei Tabes kam ebenfalls vor, auch hier war eine Unterbrechung der Behandlung nicht nötig.

Bei 3 Patienten kam es jedoch zu ernsteren Zwischenfällen. In 2 Fällen mußte die Behandlung aufgegeben werden, da es zu stärkeren Erscheinungen von seiten der Haut kam.

Im ersten Fall handelt es sich um eine 46jährige Frau, die angeblich stets gesund war. Keine Luesanamnese. Im Dezember 1936 wurde sie bewußtlos in ihrer Wohnung aufgefunden und ins Krankenhaus eingeliefert. Nach einigen Tagen kam die Kranke wieder zu sich. Später wurde folgender Befund erhoben: Pupillen eng, reagieren träge auf Licht und Konvergenz. Patellar-S-R. und Achilles-S.R. rechts abgeschwächt, Babinski rechts angedeutet. Blutdruck: 200 : 115. Herz nach links verbreitert, Gefäßband im ansteigenden Teil verbreitert. Wa.R. im Serum stark positiv. Positiver Liquorbefund.

Diagnose: Lues latens, Gefäßlues, Lues latens des Z.N.S.

Therapie: Jodkali und Solvarsin (2 mal wöchentlich 2,0—3,0 ccm). Nach etwa 20 ccm Solvarsin traten juckende Papeln über Rücken, Hals und Brust

auf, die sich nach kurzer Zeit über den ganzen Körper ausbreiteten. Deshalb wurde das Solvarsin abgesetzt, nachdem 37,0 ccm gegeben waren. In der nächsten Zeit steigerte sich das Exanthem außerordentlich und näßte sehr stark. Das Blutbild zeigte eine Leukozytose von 16 000 und eine Eosinophilie bis zu 46%. Wegen des enormen Wasserverlustes durch die näßenden Hautflächen war die Harnausscheidung bei sehr hohem spez. Gewicht sehr gering, oft nur 350 ccm in 24 Std. Doch kam es nie zu Albuminurie. Der Rest-N war nicht erhöht (26,5 mg%); unter Calciuminjektionen klangen die Erscheinungen im Laufe von 4 Wochen ab. Die einen Monat später angestellte Liquoruntersuchung ergab ein völlig negatives Resultat. Die Wa.R. im Serum war noch ++.

Es bestand eine ausgesprochene Arsenüberempfindlichkeit. Sowohl auf 1,0 Solvarsin als auf 0,3 Proparson wurden dieselben Erscheinungen in geringerem Maße produziert.

Im zweiten Fall handelt es sich um eine 52 jhr. Frau, die an Tabes dorsalis und Gefäßlues erkrankt war. Außerdem besteht seit 13 Jahren eine Thyreotoxikose.

Befund: Reflektorische Pupillenstarre, geringer Exophthalmus, Gefäßband verbreitert, Patellarsehnenreflex und Achilles-S.R. nicht auslösbar. Tiefensensibilität gestört: Kniehakenversuch +, Romberg +. Seit einiger Zeit zunehmende Gehstörungen. Parästhesien an Händen und Beinen. Da ein stark positiver Liquorbefund erhoben wurde, bekam die Kranke Solvarsin, 2 mal wöchentlich 3,0 ccm. Nach 35,0 trat ein klein-papulöses Exanthem mäßigen Grades an Rumpf und beiden Beinen auf. Das Medikament wurde deshalb abgesetzt.

Nach Abklingen des Exanthems bei der Entlassung zeigte sich eine wesentliche Besserung der Gehstörungen und der Parästhesien. Die Kranke konnte wieder ohne Stöcke gehen.

Die ein Jahr später vorgenommene Liquorkontrolle ergab einen Rückgang der Zellen von 77/3 auf 11/3, Rückgang der Globulinreaktionen, bedeutende Hebung der Kolloidkurven.

Nach neuerlichen Injektionen von 25,0 Solvarsin traten die gleichen Erscheinungen wie im Vorjahr auf. Dazu kam, daß die Kranke eine schwere Thyreotoxikose bekam, sodaß auch diese Behandlung nicht zu Ende geführt werden konnte.

Es ist auffallend, daß in diesen beiden Fällen mit Hauterscheinungen trotz der geringen Dosis der Erfolg in Bezug auf den Liquor ein so eindringlicher war. Wir führen dies auf die gesteigerte Allgemeinreaktion des Organismus zurück. Buschke[13]) berichtet, daß er nach durch Salvarsan hervorgerufenen Arsendermatosen öfter, selbst bei malariaresistenten Fällen, den Liquor beeinflußt sah, allerdings nur, wenn die Epidermis (klein-papulöses Exanthem, ekzematoide Formen) beteiligt war. Auch May beobachtete bei Arsenexanthemen einen günstigen Einfluß auf den weiteren Verlauf der Lues. Unsere beiden Fälle reihen sich diesen bekannten Beobachtungen an.

Wir konnten öfter bei der Kontrolle des Blutbildes ein Ansteigen der eosinophilen Zellen auf mäßige Werte feststellen, ohne daß es dabei zu allergischen Erscheinungen kam. Obwohl sich nichts Sicheres sagen läßt, haben wir doch den Eindruck gewonnen, daß dieses Zeichen, solange nicht viel höhere Werte erreicht werden, als prognostisch günstig aufzufassen ist, im Sinne einer unspezifischen Reizung des Abwehrapparates.

In einem 3. Fall kam es zu schweren Lähmungserscheinungen: Dem 39jähr. Mann, der an einer Taboparalyse litt, wurden 100,0 Solvarsin gegeben. Das Medikament wurde augenscheinlich gut vertragen, bis plötzlich am Ende der Behandlung eine Querschnittslähmung eintrat: Paraplegie beider Beine mit Reithosenanästhesie. Die Liquorkontrolle zeigte nach der Behandlung Rückgang der Wa.R. und der Zellen von 55/3 auf 3/3, aber Eiweißvermehrung mit entsprechenden Kolloidkurven.

Ob es sich bei dem Fall um eine Blutung, wie sie auch einmal nach Arsenmedikation auftreten kann, oder aber um eine Herxheimer'sche Reaktion handelte, konnte nicht sicher festgestellt werden, wenn auch der Liquorbefund mit nur 3/3 Zellen gegen einen aufgeflackerten Prozeß spricht. Anderwärts sah Scarf[14]) einmal nach der 2. Injektion von Arsphenamine eine Querschnittslähmung auftreten. Dieser Fall wurde als therapeutischer Schock aufgefaßt (Herxheimer'sche Reaktion)

Die 3 Fälle von Komplikationen, besonders der letzte, mahnen zur Vorsicht. Sie können aber, wenn sie auch unser Ergebnis trüben, den therapeutischen Wert des Solvarsins nicht schmälern.

Zusammenfassend können wir sagen:

5-wertige Arsenpräparate haben sich bei der Behandlung der Neurolues bewährt. Das Solvarsin stellt ein sehr brauchbares Präparat dieser Gruppe dar. Bei geeigneter Dosierung und wiederholter kurmäßiger Anwendung lassen sich bei allen Formen von Neurolues gute Erfolge erzielen. Günstig ist die Kombination der ersten Kur mit Malaria.

Das Mittel wurde von den meisten Kranken anstandslos vertragen. Jedoch traten in drei Fällen ernstere Schäden auf, die dazu zwangen, das Medikament abzusetzen.

An dieser Stelle möchte ich noch Herrn Dozent Dr. Vonkennel für die Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates danken.

1. Oppenheim: Wien. klin. Wschr. 1930. 1034.
2. Dattner: Mod. Therapie der Neurolues. Wien 1933.
3. Dattner: Klin. Wschr. 1935. 1161.
4. Fischl-Schloßberger: Handb. d. Chemotherapie. Berlin 1934.
5. Vonkennel u. Kimmig: Ueber den Uebergang von Solvarsin in den Liquor (noch unveröffentlicht).
6. Paulian: Annal. med. 1936. 39, 375.
7. Vonkennel-Kimmig: Durchgängigkeit der Liquorschranke? (noch unveröffentlicht).
8. Soriano, Franzisko, Malbrane und Picoli: Arch. ophthal. Buenos Aires 1936, 11, 393.
9. Salgo: Bull. Soc. Ophthalm. Paris 1925, 2, 75 ff., 81 ff.
10 Gougerot et Boudin: Annal. mal. vénér. 1934, 29. 420.
11. Bureau, Yves und Renaud: Rapp. Congr. Dermat. lang. Franc. 1935, 179, 82.
12. Demme Hans: Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis. München 1935.
13. Buschke: Wien. med. Wschr. 1936, Bd. I. 651.
14. Scarf, Maxwell: Americ. med. Assoc. 1934, 102, 2159.
15. Wagner-Jauregg: Wien. med. Wschr. 1937, No. 25.

Lebenslauf.

Ich, Fritz Ebert, wurde am 26. 5. 1911 in Nürnberg als erster Sohn des Kaufmanns Johann Michael Ebert und seiner Gattin Elise, geb. Schwartz, geboren. Vom 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule in Nürnberg. Von 1921—30 besuchte ich das Alte Gymnasium. Die Reifeprüfung bestand ich im Frühjahr 1930. Von dem nun folgenden Medizinstudium verbrachte ich 3 Semester in Tübingen, 1 in Berlin, 2 in Erlangen, 1 in Wien, 4 in München. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im August 1932 in Erlangen, die ärztliche Staatsprüfung am 18. Dezember 1936 in München.

Nach dem 9. Semester unterbrach ich für 1 Jahr das Studium, um freiwillig beim Reichsheer zu dienen.

Die ärztliche Bestallung erhielt ich am Schlusse meines Medizinalpraktikantenjahres am 29. Dezember 1937 mit der Geltung vom 29. Juni 1937 ab.

Im Jahre 1937 trat ich in die SA ein.